

© Коллектив авторов, 2003

В. Ю. Петров, Т. Г. Плахута, Л. Н. Якунина, Г. И. Сосков

## ВЛИЯНИЕ КРАСНУХИ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ

Измайловская ДГКБ, РГМУ, НИИ ДГ, Москва

В последние годы отмечен значительный рост заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), индуцированной вирусом краснухи. Авторы наблюдали 35 детей в возрасте от 1 до 14 лет с ИТП, возникшей на 2–21-й день после перенесенной краснухи. Проведено комплексное обследование больных, включавшее исследование клеточного и гуморального иммунитета, специфического иммунитета, исследование тромбоцитассоциированных антител. Проведена сравнительная оценка различных методов терапии. Выявлен высокий процент хронизации (56%) среди больных, получавших симптоматическую терапию. Установлена высокая эффективность кортикоидной терапии (выздоровление у 76,5%) детей с ИТП, вызванной краснухой.

Last years significant rise of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) rate induced by rubella virus occurred. Authors examined 35 children in the age 1–14 years old with ITP manifested 2–21 days after rubella infection and performed complex examination of patients including study of cellular and humoral immunity parameters, specific immunity parameters, determination of platelet-associated antibodies. Comparative estimation of different therapeutic methods efficacy was performed. Authors showed high rate of chronization (56%) in patients received symptomatic therapy only and proved high efficacy of corticosteroid therapy (recovery in 76,5% of cases) in patients with ITP induced by rubella virus.

Гетероиммунная форма идиопатической тромбопенической пурпуры (ИТП) у детей является наиболее распространенным вариантом заболевания. При этом среди провоцирующих факторов в основном рассматриваются различные вирусные инфекции. В последнее время нами замечено увеличение частоты возникновения ИТП у детей после детских инфекций (краснуха, ветряная оспа, скарлатина и др.). Особенно тревожно значительное увеличение процента хронизации заболевания при гетероиммунной форме ИТП (до 70%), тогда как ранее эта форма заболевания считалась прогностически наиболее благоприятной и зачастую требовала только симптоматической терапии.

В последние годы на первое место среди детских инфекций, приводящих к развитию ИТП, выходит краснуха. Так, по нашим данным, частота возникновения ИТП у детей, перенесших краснуху, значительно выросла. С 1985 по 1998 гг. встречались лишь единичные случаи, а за 2001–2002 гг. таких пациентов было 23. Наши исследования показывают, что в среднем на долю краснухи (среди всех детских инфекций, вызывающих ИТП) приходится 62,5% случаев. Подобный рост частоты вирусно-индуцированной ИТП связан как со снижением иммунитета у детей в целом, так и с увеличением заболеваемости краснухой среди детского населения за последнее время. Так, в 2002 г., по данным Госсанэпиднадзора, заболеваемость краснухой в Москве выросла в 2,5 ра-

за, и число заболевших составило около 54 тыс. человек. Все вышеизложенное заставляет в настоящее время серьезно относиться к такой, казалось бы, «легкой» детской инфекции, какой традиционно считается краснуха, а также со всей ответственностью подходить к профилактике, а именно вакцинации, против этой инфекции среди детей.

Вирус краснухи — это чрезвычайно мелкий РНК-содержащий вирус, имеющий два антигена (наружный и внутренний), способный проникать через различные защитные барьеры организма. Источником заражения является человек с клинически выраженной или бессимптомно протекающей инфекцией. Вирус выделяется из организма с отделяемым слизистой оболочки верхних дыхательных путей, он может присутствовать также в моче и кале больного.

Вирус краснухи передается воздушно-капельным путем. Краснуха обладает способностью быстрого распространения в детских коллективах. Инкубационный период составляет 1–2 недели, заболевший человек заразен за 7 дней до появления сыпи и до 7–10-го дня от начала высыпаний. Лабораторная диагностика краснухи основывается на выделении вируса из носоглотки больного или его крови на клеточных культурах или, на современном уровне, определении антител (АТ) с помощью серологических реакций (реакция нейтрализации, РПГА, РСК) с парными сыворотками, взятыми с интервалом 10–14 дней.

У детей, по данным многих авторов [2, 5, 6], заболевание протекает легко, осложнения наблюдаются редко, специального лечения не требуется. Среди грозных осложнений отмечается «краснушный» энцефалит, его частота составляет 1 : 5000 — 1 : 6000. Еще более редким осложнением является тромбоцитопеническая пурпуря, сопровождающаяся геморрагическим синдромом, — как кожными геморрагиями (петехии, экхимозы), так и различными кровотечениями (носовыми, десневыми, почечными и др.), — характеризующаяся снижением уровня тромбоцитов ниже  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  и встречающаяся среди всего населения от 1 до 13 случаев на 100 тыс. человек.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением за период с 1985 по 2002 гг. находилось 35 больных в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст 7,5 лет) с диагнозом ИТП, индуцированной вирусом краснухи. Развитие ИТП у этих детей отмечалось на 2—21-й день от начала клинических проявлений краснухи (в среднем на 7-й день). В литературе мы встретили сообщение о развитии ИТП у ребенка в инкубационном периоде краснухи [8]. Авторы приводят случай развития ИТП у ребенка за 8 дней до появления «краснушки» сыпи и предполагают, что у некоторых пациентов механизм повреждения тромбоцитов связан с прямым воздействием вируса краснухи на тромбоцит, еще в инкубационном периоде, задолго до появления тромбоцитассоциированных АТ. Среди наших пациентов также был один ребенок с острой ИТП, у которого через 5 дней после появления геморрагического синдрома на фоне глубокой тромбоцитопении выявлены клинические признаки краснухи, в последующем доказанной серологически.

Всем больным помимо клинического осмотра проводили исследование анализа периферической крови в динамике, миелограммы, определение уровня антитромбоцитарных АТ, исследования общего и специфического АТ иммунитета.

### Результаты и их обсуждение

У всех наших больных ИТП проявлялась манифестной клинической картиной. Так, у 40% пациентов была отмечена «влажная пурпуря», сопровождающаяся не только кожным геморрагическим синдромом, но и различными кровотечениями из слизистых оболочек. Среди больных «сухой пурпурой» (60%) отмечался выраженный кожный геморрагический синдром. При анализе возраста детей с краснушноиндуцированной формой ИТП преобладали дети в возрасте от 4 до 14 лет. Среди больных было 20 мальчиков и 15 девочек.

При физикальном обследовании у всех пациентов отмечалась реакция со стороны затылочных и заднешейных групп лимфатических узлов. По другим органам патологии выявлено не было.

При исследовании периферической крови у всех больных фиксировалась, как правило, глубокая

тромбоцитопения (в среднем  $10,8 \cdot 10^9/\text{л}$  тромбоцитов). У части больных (40,6%) выявлена анемия (в среднем уровень Hb  $107 \text{ г}/\text{л}$ , число эритроцитов  $3,6 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ), которая носила постгеморрагический характер. В формуле крови у 62,5% больных отмечался лимфоцитоз, что отражало реакцию на перенесенную вирусную инфекцию.

Данные миелограммы указывали на изменение лейкопоэза в виде снижения индекса гранулоцитов до 0,32 (при норме 0,5—0,6), дисгранулопоэза нейтрофилов и увеличения количества моноцитов (у 90,6% больных). Кроме того, в миелограмме отмечалось повышение процентного содержания лимфоцитов, что является реакцией костного мозга на внедрение в организм вирусного агента. У части больных с развившейся постгеморрагической анемией отмечалось раздражение эритроидного ростка. Мегакариоцитарный росток в миелограммах наших больных был раздражен и представлен в основном молодыми «синими» формами, со слабой отшнуровкой. Уровень мегакариоцитов был в пределах нормы (0,1—0,2%), что соответствовало течению ИТП. При исследовании тромбоцитассоциированных АТ у 86,4% больных выявлено их повышение в среднем до 598% ( $1,32 \text{ нг}/10^6$  клеток), указывающее на иммунный характер заболевания.

У наблюдавших нами больных были выявлены следующие изменения иммунного статуса: повышение общего количества лимфоцитов, С3 компонента комплемента, увеличение NK клеток (нормальные киллеры — индекс CD3/CD16), снижение индекса CD4/CD8 (у части больных), а также увеличение уровня общего IgM и IgG, что было обусловлено вирусной инфекцией и вызванной ею воспалительной реакцией в организме. Кроме того, в иммунном статусе больных отмечались снижение уровня В-лимфоцитов (CD19) и у части больных — повышение индекса CD4/CD8, обусловленные наличием аутоиммунного заболевания (ИТП), а также проводимой кортикостероидной терапией и отражающие признаки вторичного иммунодефицита.

При исследовании специфического иммунитета у всех больных выявлены положительные титры краснушного IgM (в среднем 3,65 IU/ml при норме до 0,6 IU/ml) в начальный период острой ИТП (на 7-й день после перенесенной краснухи) и IgG (в среднем 315,8 IU/ml при норме до 5 IU/ml) по истечении 3—4 недель после краснухи, что соответствовало срокам иммунного ответа организма на внедренный инфекционный агент.

Больные, в зависимости от выраженности геморрагического синдрома, получали как кортикостероидную, так и симптоматическую терапию, часть детей получала внутривенно иммуноглобулин. По характеру терапии, таким образом, больные были распределены на 3 группы.

В 1-ю группу вошло 17 детей, получавших кортикостероидную терапию (преднизолон, метипред), что составило 48,6% от всех больных ИТП,

индуцированной краснухой. Доза преднизолона составляла 2—3 мг/кг массы тела ребенка, курсом 2—3 недели с постепенным снижением дозы до полной отмены. Положительный эффект с полным купированием геморрагического синдрома и нормализацией уровня тромбоцитов крови был отмечен у 76,5% больных.

Во 2-й группе детей (16 больных), получавших симптоматическую терапию (дицинон, 5% ε-амино-капроновая кислота и др.), полная клинико-лабораторная ремиссия была достигнута только у 43,75% больных.

3-ю, малочисленную группу пациентов, получавших внутривенно иммуноглобулин (Интрахлобин и др.), ввиду дороговизны препарата составили 2 детей. Нормализация тромбоцитов отмечена у одного больного.

В катамнезе среди больных, у которых не была получена полная клинико-лабораторная ремиссия на фоне проведенного курса терапии, только у 2 пациентов спустя 3—6 месяцев наступила нормализация числа тромбоцитов.

Несмотря на то что в литературе [1, 3, 4, 7] довольно часто высказывается мнение, что индуцированная краснухой ИТП является прогностически благоприятным вариантом заболевания, при котором спустя 3 месяца, после элиминации вируса, может наступить самостоятельное выздоровление, проанализировав данные нашего исследования, мы пришли к другим выводам. Так, частота хронизации ИТП, вызванной вирусом краснухи, составила, по нашим данным, 56,25% при симптоматическом варианте лечения и 23,5% у больных, находившихся на кортикостероидной терапии. Таким образом, мы считаем целесообразным детям с острой формой ИТП, возникшей после краснухи и проявляющейся выраженным геморрагическим синдромом, особенно при варианте «влажной пурпурсы», назначать кортикостероидную терапию (преднизолон, метипред) в дозе 2—3 мг/кг массы тела курсом 2—3 недели в самом начале ИТП, для предотвращения возможной хронизации заболевания. Также препаратом «скорой помощи» может быть и внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг массы тела на курс, однако это возможно только при достаточной материальной базе медицинского учреждения. Симптоматическую терапию мы рекомендуем проводить больным с минимальными проявлениями геморрагического синдрома, с отсутствием кровотечений из слизистых оболочек и при неглубокой тромбоцитопении. При этом следует помнить, что вероятность хронизации ИТП у таких больных может быть достаточно высока.

Уменьшить частоту ИТП, индуцированную краснухой, в период значительного роста заболевания можно с помощью иммунизации детского населения

против этой инфекции. Однако при этом следует учитывать и тот факт, что нарушения общих правил вакцинации могут также привести к развитию ИТП. Вакциноиндуцированная ИТП (в том числе и противокраснушными вакцинами), по нашим данным и сообщениям зарубежных авторов [9—12], также является нередким осложнением профилактической иммунизации детей и столь же нередкой причиной хронизации ИТП.

### Заключение

Таким образом, вирус краснухи нередко может быть причиной развития у детей острой ИТП. ИТП, индуцированная краснухой, дает достаточно высокий процент хронизации (до 56%).

Данный вариант ИТП требует своевременного и адекватного лечения, эффективной по-прежнему является кортикостероидная терапия (выздоровление в 76,5% случаев).

Необходимым методом профилактики краснухи,ющей привести к развитию ИТП, является вакцинация детского населения. Однако следует помнить, что при несоблюдении правил иммунизации противокраснушная вакцина также может привести к развитию ИТП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеенкова Э. В. Течение, диагностика и лечение острой и хронической тромбоцитопенической пурпурой у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2000.
2. Берман Р. Е., Боган В. К. Инфекционные заболевания. Педиатрия: Руководство / Пер. с англ. — М., 1987. — Т. 3.
3. Донюш Е. К. // Педиатрия. — 1999. — № 2. — С. 56—77.
4. Мазурин А. В. Тромбоцитопеническая пурпурра у детей. — М., 1971. — С. 12—18.
5. Нисевич Н. И., Учайкин В. Ф. Инфекционные болезни у детей. — М., 1990.
6. Самарина В. Н., Сорокина О. А. Детские инфекционные болезни. — М., 2000. — С. 107—110.
7. Шабалов Н. П. Патогенез, клиника, дифференциальный диагноз и лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпурры у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Л., 1977.
8. Amitai Y., Granit G. // Clin. Exp. Immunol. — 1981. — Vol. 44, № 1. — P. 49—56.
9. Chang S. K., Faell D. L., Dougan K., Kobayashi B. // J. Am. Board. Fam. Pract. — 1996. — Vol. 9, № 1. — P. 53—55.
10. Drachman R. A., Murphy S., Ettinger L. S. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 1994. — Vol. 148, № 3. — P. 326—327.
11. Miller E., Waight P., Farrington C. P. et al. // Transfusii. — 1998. — Vol. 19, № 3. — P. 253—259.
12. Takeoka Y., Hini M., Oiso N. et al. // Arch. Dis Child. — 2001. — Vol. 84, № 3. — P. 227—229.